



特 許 願 (4)

(特許法第30条第1項および
第38条ただし書の規定によ
る特許出願)

昭和50年3月7日

特 許 庁 長 官 殿

1. 発明の名称

新規環状ヌクレオチドの製法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発明者

大阪府高槻市日吉台3番町11-14

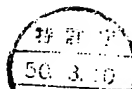
佐藤 義 男 (ほか1名)

4. 特許出願人

郵便番号 569

大阪府高槻市日吉台3番町11-14

佐藤 義 男



明 細 書

発明の名称

新規環状ヌクレオチドの製法

特許請求の範囲

- (1) N⁶-ベンゾイル-8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-(β-D-キシロフラノシル)アデニン 5'-ホスフェートにカルボジイミド系脱水剤を作用させることを特徴とするN⁶-ベンゾイル-8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-(β-D-キシロフラノシル)アデニン 2', 5'-サイクリックホスフェートの製法。
- (2) N⁶-ベンゾイル-8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-(β-D-キシロフラノシル)アデニン 5'-ホスフェートにカルボジイミド系脱水剤を作用させ、得られるN⁶-ベンゾイル-8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-(β-D-キシロフラノシル)アデニン 2', 5'-サイクリックホスフェートを脱

① 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 51-105093

⑬公開日 昭51. (1976) 9.17

⑫特願昭 50-26300

⑭出願日 昭50. (1975) 3. 7

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号 5647 44
7252 44 5647 44
6736 44
5647 44

⑤日本分類

16 E611.2
16 E631
30 G133.4Z
30 H611
30 H612

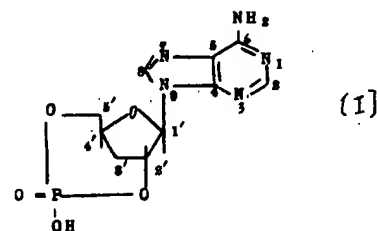
⑤ Int. Cl²

C07H 19/2011
C07H 9/06
A61K 31/70

ベンゾイル化反応及び脱硫反応に付すことを特徴とする3'-デオキシアデニン 2', 5'-サイクリックホスフェートの製法。

発明の詳細な説明

本発明は式〔I〕



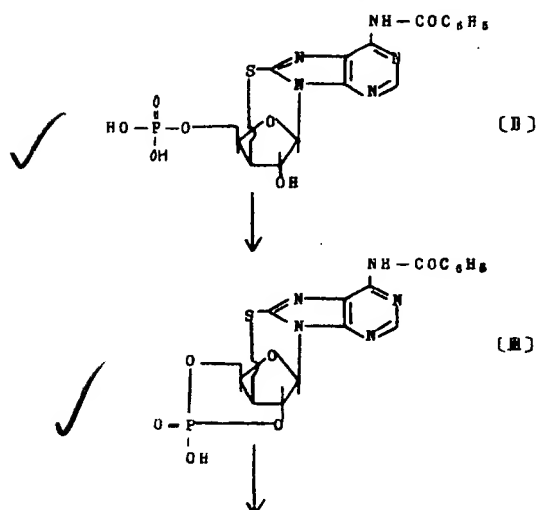
で示される3'-デオキシアデニン 2', 5'-サイクリックホスフェートの製法に関する。従来より、環状ヌクレオチドとしては例えば、アデノシン 2', 3'-サイクリックホスフェートやアデノシン 3', 5'-サイクリックホスフェート等が知られており、とりわけ、アデノシン 3', 5'-サイクリックホスフェートは生体内代謝調節剤として、近年医薬或は生化学試薬として広く利用されている。

特開昭51-105093(2)

(I)

今回、本発明者等は鋭意研究を重ねた結果、はじめて3'-デオキシアデノシン 2', 5'-サイクリックホスフェート(I)の製造に成功すると共に、化合物(I)が抗菌作用及び抗ウイルス作用等を有する有用な医薬化合物であることを見出して本発明を完成するに至った。

本発明によれば、前記目的化合物(I)は下記反応式で示される方法により製することができる。



物(II)と当量の4-モルホリノ-N,N'-ジシクロヘキシルカルボキサミジンを加えると、化合物(II)の溶解性が増すと共に、ホスホリルウレアの生成がおさえられて反応はより円滑に進行する。

このようにして得られる化合物(III)の脱ベンゾイル化反応は、常法に従い実施できる。例えば、アンモニアを飽和させたメタノールに化合物(III)を溶解し、室温に放置することにより、収率よく脱ベンゾイル化を行うことができる。

また、脱硫反応は例えば適当な溶媒中ラネーニッケルの存在下に加温及至加熱することにより実施できる。例えば、水に溶解したのちラネーニッケル(N-2)を加えて加熱還流するのが好ましい。このように化合物(III)を脱ベンゾイル化及び脱硫反応に付することにより化合物(I)を得ることができる。

かくして得られる本発明の目的化合物(I)は、新規化合物であり、その環状リン酸エステル部

即ち、N⁶-ベンゾイル-8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-(β-D-キシロフラノシル)アデニン 5'-ホスフェート(II)にカルボジイミド系脱水剤を作用させ、得られるN⁶-ベンゾイル-8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-(β-D-キシロフラノシル)アデニン 2', 5'-サイクリックホスフェート(III)を脱ベンゾイル化及び脱硫反応に付して、目的化合物たる3'-デオキシアデノシン 2', 5'-サイクリックホスフェート(I)を得る。

以下、本発明方法を詳しく説明する。

まず、原料化合物(II)を脱水閉環して化合物(III)となす反応は、適当な溶媒例えば、ピリジン中化合物(II)にこの種の反応に常用されるカルボジイミド系脱水剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドを作用させることにより実施できる。反応はピリジン中、高度希釈条件下に加熱すれば好適に進行し、化合物(III)を好収率で得ることができる。この場合、反応系に化合

分は通常の加水分解や酵素水解に対して極めて安定である。

実施例1

(a) N⁶-ベンゾイル-8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-(β-D-キシロフラノシル)アデニン 5'-ホスフェート・ピリジン塩5.4g及び4-モルホリノ-N,N'-ジシクロヘキシルカルボキサミジン2.9.3gを、水0.5mlを含むピリピン2mlに溶解する。この溶液を濃縮後、更にピリジンで共沸を繰返して水を完全に除いた後、残査のスクレオチドの塩を無水ピリジン3.0mlに溶かし、ジシクロヘキシルカルボジイミド4.1.2gを加え、防湿下に1時間還流を行う。冷後、反応混合物に水3.0mlを加え、室温で数時間放置したのち、析出せるジシクロヘキシル尿素をろ去し、ろ液を濃縮する。残査に無水ピリジンを加え濃縮し、更に同操作を2回行い水分を完全に除いて、粗製のN⁶-ベンゾイル-8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-

特開 昭51-1050987

(β -D-キシロフラノシル) アデニン 2',
5'-サイクリックホスフェート・4-モルホ
リノ-N, N'-ジシクロヘキシルカルボキサ
ミジン塩を得る。

本品を9M-アンモニアメタノール10%
に加え、室温で3日間放置する。反応液を濃
縮し、残渣を0.002M-トリエチルアンモ
ニウムピカーボネート緩衝液(pH 7.5)に
溶かし、ジエチルアミノエチルセルローズを
充てんしたカラム(1.5×26cm)にかける。
続いて上記緩衝液で、0.002M濃度から0.
1M濃度までの直線濃度勾配クロマトグラフ
ィー(linear gradient chromatography)
を行う。フラクションは280nmの吸光
度で追跡する。溶出を始めてから2番目のフ
ラクションを集め減圧濃縮し、更に3回水
を加えて減圧濃縮することによりトリエチル
アンモニウムピカーボネートを完全に除去す
る。この残渣を50%含水エタノール0.4%
にとかし、1M-塩酸を加えて溶液の液性を

pH 2.0に調整し、2日間冷所に放置する。
出結晶を口取し、エタノールで洗浄すれば、
8, 3'-アンヒドロ-8-メルカプト-9-

(β -D-キシロフラノシル) アデニン 2',
5'-サイクリックホスフェートの結晶27.5
%を得る。mp. 265℃以上(265℃で褐
色に着色する)、収率⁸⁰9%。

口紙電気泳動(pH 7.5 35ボルト/cm):
相対移動度R_m(アデノシンを0.0, ア
デノシン5'-ホスフェートを1.0とする)
= 0.55

(b) 本品5.7%を水2%に溶かし、ラネーニ
ッケル(Ⅱ-2)1%を加え、この混合物を
2時間還流する。ラネーニッケルを口別し、
少量の水で洗浄する。洗液と口液を合わせて
濃縮し、残渣をペーパークロマトグラフィー
で精製する(口紙:東洋口紙No.51A, 展開
溶媒:イソプロパノール:濃アンモニア水:
水(7:1:2))。目的物のスポットを切
取り、水でよく抽出し、抽出液を減圧濃縮す
れば、3'-デオキシアデノシン2', 5'-サイ

クリックホスフェート・アンモニウム塩の無
効色母状物1.1% (500D₂₈₀)を得る。

uv: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 260.5 nm

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH}2}$ 258.0 nm

$\lambda_{\text{max}}^{\text{pH}10}$ 260.5 nm

口紙分配クロマトグラフィー(PPC):

R_f = 0.67 (溶媒:イソプロパノール:濃アンモニア水:
水 = 7:1:2)

口紙電気泳動(pH 7.5, 35ボルト/cm): 相対移
動度R_m(アデノシンを0.0, アデノシン5'-ホスフ
ートを1.0とする) = 0.60

代理人 弁理士 中 嶋 正 二

5. 代 理 人

郵便番号 532

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号

田辺製薬株式会社内

(6461) 弁理士 中 嶋 正 二

6. 添 附 書 類 の 目 録

- | | |
|---|-----|
| (1) 願 書 副 本 | 1 通 |
| (2) 明 細 書 | 1 通 |
| (3) 委 任 状 | 1 通 |
| (4) 特許法第30条第1項の規定
の適用を受けようとする書面 | 1 通 |
| (5) 本願発明が特許法第30条第
1項に規定された発明である
ことを証明する書面
(その1, 2及びその1の発行後証明書) | 1 通 |

7. 前 記 以 外 の 発 明 者

大阪府枚方市山ノ上西町12-17

矢 野 純 一

証 明 願

日本薬学会近畿支部長

昭和50年3月/日

上原森八郎 殿

大阪府高槻市日吉台3番町11-14

池 原 森 男

昭和49年11月17日大阪薬科大学に於て開催
された第24回(35周年)日本薬学会近畿支部
総会ならびに学術講演会の「講演要旨」は昭和
49年11月17日に発行されたものであること
を御証明下されたくお願いします。

上記のとおり相違ないことを証明する。

昭和50年3月/日

日本薬学会近畿支部長

一字訂正

上原森八郎

BEST AVAILABLE COPY